

孟鑫,陈景伟. 子宫内膜异位症小鼠模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 857-863.

Meng X, Chen JW, et al. Research progress in a mouse model of endometriosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(6): 857-863.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.06.018

子宫内膜异位症小鼠模型研究进展

孟鑫,陈景伟*

(河北中医学院中西医结合学院, 中西医结合研究所, 河北省中西医结合肝肾病证研究重点实验室, 石家庄 050200)

【摘要】 子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指具有活性的子宫内膜组织出现在宫腔被覆黏膜以外的部位,因其病因、发病机制尚不明确,中、西医诊断与治疗存在困难,使得EMs成为了近年来的研究热点之一。通过动物模型探讨EMs的病因、发病机制及药物治疗方法是研究EMs的重要手段。本文介绍了EMs小鼠模型的动物选择、构建方法以及各造模方法优缺点,旨在为EMs动物实验研究提供模型选择的参考。

【关键词】 子宫内膜异位症;小鼠;模型;造模方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020)06-0857-07

Research progress in a mouse model of endometriosis

MENG Xin, CHEN Jingwei*

(Hebei Key Laboratory of Integrative Medicine on Liver-Kidney Patterns, Institute of Integrative Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

Corresponding author: CHEN Jingwei. E-mail: chenjingwei1999@126.com

【Abstract】 Endometriosis (EM) is defined by the presence of active endometrial tissue in the lining of the uterine cavity. Because its etiology and pathogenesis are unclear, the diagnosis of EM and the combined use of Traditional Chinese medicine and Western medicine are difficult, and thus, EM has become a research hotspot in recent years. Animal experiments are important for exploring the etiology, pathogenesis, and drug therapy of EM. This paper discussed the selection of animals, construction method, and advantages and disadvantages of various EM mouse models in an effort to provide a reference for model selection in animal research of EM.

【Keywords】 endometriosis; mouse; model; building methods

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

EMs是一种常见的妇科疾病,以盆腔疼痛、不孕、盆腔包块为主要临床表现^[1]。迄今为止,该病的发病机制尚未明确,其临床药物疗效和手术治疗效果也欠佳,由于伦理道德等多方面现实原因的限制,在人体进行其发病机制和治疗方法的各项研究存在一定的局限性。动物实验为研究EMs提供了极大便利,逐渐成为了研究该病的重要手段。目前,已经成功建立了非人灵长类、家兔、鼠类及鸡胚绒毛尿囊膜等的EMs动物模型^[2]。本文将从各类

小鼠的造模方法、模型评价等方面作出较为综合的阐述及比较,以便研究者可以据此选择更贴合实验的造模方法。

1 发病机制

目前为止,国内外较为公认的发病机制有经血逆流学说、化生学说、转移学说、新生儿宫血学说^[3]。经血逆流学说认为有活性的子宫内膜组织碎片经输卵管逆行至腹腔,并种植生长于盆腹腔或

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074483)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82074483).

[作者简介] 孟鑫(1995—),女,研究生,研究方向:子宫内膜异位症的发病机制及中药干预研究。Email:18232409191@163.com

[通信作者] 陈景伟(1980—),女,博士,副教授,研究方向:女性生殖功能障碍的中医药调控。Email:chenjingwei1999@126.com

卵巢等其他组织上。该学说目前最为广泛接受,但依然不能完全解释 EMs 的发病原因,因此,在此基础上,郎景和^[4]提出了“在位内膜决定论”,认为个体在位子宫内膜的生物学特性是其能否种植生长在其他部位的决定因素。化生学说认为异位子宫内膜细胞来自于其他组织的化生;转移学说认为组织碎片是经血管或淋巴管转移至其他部位并种植生长;新生儿宫血学说提出母体激素在新生儿出生后的减少导致了子宫出血,部分子宫出血逆流到腹腔,其中可能含有干细胞^[5]。除此之外,中医认为瘀血是 EMs 的基本病因病机,瘀血阻滞,气血运行不畅是导致 EMs 的基本病因^[1]。尽管各学说众说纷纭,但其发病机制依然不明确,因此,选择合理的动物模型就成为了研究其发病机制的首要任务。

2 动物的选择

目前的动物造模方法都基于经血逆流学说,主要包括自发性、诱发性(自体移植)和种植性(异体移植)三种^[6]。自发性主要应用于非人灵长类动物^[7],如猕猴、狒狒和带尾纤维猴,因其具有类似于人类的盆腔解剖结构和有规律的月经周期,可以自发形成 EMs,是研究 EMs 发病机制及治疗的理想方案。但因为灵长类动物价格昂贵,自发性造模成功率低,周期长等原因无法普及。诱发性主要适用于兔、鼠等啮齿类动物,种植性则多见于裸小鼠、SCID 小鼠等。但因为啮齿类动物与人类之间有种属差异性,其实验结果可能与临床存在一定偏差。

在众多动物中,啮齿类动物中的小鼠因其价格便宜,体型娇小,饲养管理方便,生长繁殖速度快,并且已经培育出了大量的近交系、突变系和封闭群,成为了 EMs 研究的主要选择,不仅可以用于 EMs 发病机制的研究,还可用于研究药物对 EMs 的影响作用,为 EMs 的实验研究作出了巨大贡献。

3 造模方法及小鼠的选择

3.1 术前处理

使实验小鼠处于统一的动情周期,常用的方法为连续阴道涂片法^[8]和直接给予外源性雌激素法^[9](灌胃或肌注戊酸雌二醇、苯甲酸雌二醇、乙烯雌酚等),但在操作过程中发现使大量的实验动物都处于统一的动情周期无疑加大了实验的难度与耗损。张薇等^[10]分别选择在 SD 大鼠的动情期和非动情期进行自体移植术以建立 EMs 模型,发现非动情期和动情期的造模率及异位灶体积无显著差异。

陈琼华等^[11]通过建立 BALB/C 小鼠 EMs 模型并观察同样发现小鼠的造模成功率与其所处的动情周期无关。这一结果在简化造模实验、节约时长、节省资源等方面均具有重要意义。

3.2 造模方法

EMs 小鼠的造模方法主要包括自体移植、同种异体移植和异体移植。

3.2.1 自体移植

即手术缝合法^[12],选取尿道口上方 2 cm 处沿腹部正中纵行切开,找到左侧子宫,于近卵巢端结扎子宫两端,剪下中间段,剪除其他多余组织血管后纵行剪开,将其内膜面贴于小鼠腹腔壁上,并将子宫对角缝合固定,完成后关腹并进行后续操作。王智超^[13]通过分别移植到小鼠腹壁内侧、大网膜及肠壁三个部位来比较异位灶种植成功率,最终结果表明三者的种植率无明显差异,研究者可根据各自的研究目的选择最佳的种植部位。

3.2.2 同种异体移植

即腹腔注射法^[14],将小鼠分为供体组和受体组,将供体小鼠脱颈处死,剖开腹部,取出子宫,除去其多余组织后沿 Y 型子宫正中纵行剪开,分别放入生理盐水中,纵行切开暴露出子宫内膜后,用眼科剪将其剪碎至 1 mm³ 大小的小碎片。取受体小鼠,用 16 号针头注射器将含有子宫碎片的 1 mL 生理盐水注射至受体小鼠腹腔内,进针点选取受体小鼠的小腹部偏腹中线 0.5 cm 处的左下腹,一只供体小鼠子宫平分给两只受体小鼠。关于注射量,徐建波^[15]进行了阶梯性注射实验,分别向受体小鼠注射 1、2、4、8、16、32 片 1 mm² 大小的子宫内膜碎片观察,结果表明异位灶的成活率与注射量呈一定的曲线关系,当注射量 ≥ 4 片时,注射量与成活率无显著关系。

3.2.3 异体移植

异体移植是指将人子宫内膜组织植入到动物体内加以研究观察,由于裸鼠和 SCID 小鼠属于免疫缺陷小鼠,不会发生异体移植的免疫排斥反应,种植的成功率较高,被作为异体移植的首选。其造模方法包括腹腔种植法、腹腔注射法和皮下种植法。

腹腔种植法^[16]:将新鲜的人子宫内膜组织标本置入含 DMEM 培养液的培养皿中,后用冷的 0.1 mol/L 的无菌磷酸盐缓冲液(PBS)清洗 3~4 次,于无菌培养皿中将组织剪至 2 mm × 3 mm 大小的碎块,分为每组的 8~10 个小碎块,分别放入 PBS 中。取麻醉后的裸鼠于下腹正中横切约 1 cm 的切口,将处理好的一组碎块随机放置盆腹腔内的不同位置

后,逐层关腹。

腹腔注射法^[17]:人子宫内膜组织的准备清洗同上,将组织剪至 0.5~1 mm² 大小的碎片,平均分至 PBS 中。选取 SCID 小鼠下腹正中部位为进针点进行腹腔穿刺,用 16 号针头注入含有组织碎片的 PBS 液 0.2 mL 后,按压片刻,防止液体流出。

皮下种植法^[18]:将准备好的人子宫内膜组织用无菌 PBS 清洗 3~4 次,剪至 1 mm² 大小的碎片,平均放置于含有 DMEM 培养液的培养皿中混匀。用 9 号针头将含有内膜组织碎片的培养液按每只 0.5 mL 注入,裸鼠可选取背部皮下方便后续观察,SCID 小鼠则选取下腹部皮下,以腹部中线脐下为进针点。

3.3 各造模方法优缺点比较

EMs 动物模型对研究其发病机制及临床治疗具有重大价值,其造模方法逐渐实现了由自发到诱发,有创到无创的进化,尽管如此,现有的造模方法仍然都存有各自的不足之处,因此,以实验目的和可行性作为选择条件,综合权衡各种模型方法的利弊,才能充分发挥不同造模方法的优势。常用的几种建立小鼠 EMs 模型方法的优缺点比较见表 1。

3.4 小鼠的选择

随着实验小鼠培育技术的提升,小鼠的品种逐渐丰富,更大地满足了实验的需求,结合实验目的、操作技术及环境因素选择最佳的实验小鼠,可以进一步提高造模的成功率及实验的准确性。目前,用于建立 EMs 模型的小鼠品种,优缺点及各自适用的

造模方法详见表 2。

4 模型评价

4.1 模型建立成功标准

肉眼可以观察到异位灶体积增大,呈透明囊状,内有黄色液体,异位灶表面可看到新生的细小血管。显微镜下可见异位灶中含有子宫内膜腺体和间质细胞,囊液内和间质层可见到炎症细胞^[19]。

4.2 观察指标及方法

4.2.1 大体观察

肉眼观察小鼠的精神状态,毛色质量,饮食情况及活动变化;采用皮下种植法时要观察皮下异位灶结节的大小,生长情况。处死开腹探查时,观察异位灶生成情况,形态,位置,有无粘连等,并用双脚规测量异位灶体积大小。

4.2.2 组织学观察

取异位灶进行 HE 染色镜下观察及免疫组化观察,可直接观察异位灶组织细胞形态,为 EMs 的发展、恶化提供了病理学依据。

4.2.3 影像学观察

影像学观察包括 MRI、超声等都在 EMs 动物模型研究中有所应用,影像学检查可以通过图像来直观的获取所需信息,并可直接进行数据分析,有效地避免了动物死亡,减少了动物的应激反应。但该方法因其价格昂贵,在实验中未得到广泛普及。

表 1 建立 EMs 小鼠模型方法优缺点比较

Table 1 Advantages and disadvantages of the mouse model of EMs

造模方法 Building methods	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
自体移植 Autologous transplantation	异位灶的种植部位准确,能较好的定位评估内异症的进展情况 The implantation site of heterotopic focus is accurate, which can better locate and evaluate the progress of endometriosis	操作相对复杂,创伤性较大,术后易发生粘连;另外,手术对腹腔免疫环境干预较大,不适用于内异症免疫学研究 The operation is relatively complex and traumatic, and postoperative adhesion is easy to occur. In addition, the surgical intervention on the immune environment of the abdominal cavity is relatively large, which is not suitable for the immunological study of endometriosis
同种异体移植 Allotransplantation	操作简单,少有出血、感染死亡 Simple operation, less bleeding and infection death	种植部位不能确定,不便于后期观察,定量评估内异症进展方面稍差 The implant site is uncertain, which is not convenient for later observation, and the quantitative evaluation of the progress of endometriosis is poor
异体移植 Allografts	有利于保持人类的组织形态和各类生化指标,减少了物种差异性,使实验结果更有临床意义 It is beneficial to maintain human tissue morphology and various biochemical indicators, reduce species differences, and make the experimental results more clinically significant	实验所用小鼠因免疫功能缺陷,不能应用于内异症相关的免疫机制方面的研究,且小鼠抵抗力低下,不易成活,饲养条件高 Because of the deficiency of immune function, the mice used in the experiment can not be used to study the immune mechanism related to endometriosis; and the resistance of mice is low, it is not easy to survive, and the feeding conditions are high

表 2 实验常用小鼠的优缺点及适用造模方法

Table 2 Advantages and disadvantages of mouse and the applicable modeling are commonly used in experiments

品种 Varieties	实验常用 Experiment used	优势 Advantages	不足 Disadvantages	适用的造模方法 Applicable molding method
封闭群 Closed colony	KM 小鼠、 ICR 小鼠 KM mice, ICR mice	价格便宜、容易饲养、生命力顽强、可大量重复 Low price, easy to raise, strong vitality, can be repeated in large quantities	个体娇小、自体移植时操作较大鼠困难 Petite individual, the operation of autotransplantation is more difficult than that of rats	自体移植、腹腔注射皆可,但更适用于自体移植 Autotransplantation and intraperitoneal injection can be used, but they are more suitable for autotransplantation
近交系 Inbred strain	BALB/C 小鼠、C57BL/6 小鼠 BALB/C mice, C57BL/6 mice	个体间差异性小、基因高度纯和、基因型较稳定、几乎无异体排斥反应 The difference between individuals is small, the gene is highly homozygous; the genotype is relative stable, and there is almost no allograft rejection	抵抗力较低下、易发生死亡 Low resistance, prone to death	自体移植、腹腔注射皆可,但更适用于腹腔注射 Autotransplantation and intraperitoneal injection can be used, but they are more suitable for intraperitoneal injection
免疫缺陷性 Immunodeficient animal	裸鼠、SCID 小鼠 Nude mice, SCID mice	无免疫排斥反应、可建立人子宫内膜异位症小鼠模型;其中 SCID 小鼠移植后的种植存活率较裸鼠高,更易发生侵袭和转移 No immune rejection, the mice model of human endo-metriososis can be established; the survival rate of SCID mice after transplantation is higher than that of nude mice, and SCID mice are more prone to invasion and metastasis	价格昂贵、饲养条件高、无法进行免疫方面的研究 High price, high feeding conditions, unable to carry out immune research	异体移植中的腹腔种植、腹腔注射和皮下种植;其中 SCID 小鼠皮下种植法造模成功率较裸鼠高 Intraperitoneal implantation, intraperitoneal injection and subcutaneous implantation in allografts; and the success rate of SCID mice using subcutaneous implantation is higher than that of nude mice

4.2.4 荧光染色法观察

荧光染色是一种活体成像技术,可应用慢病毒载体将荧光素酶和红色荧光蛋白基因转入内膜组织并注入裸鼠体内,利用活体成像仪来实时监测造模情况及疾病进展情况^[20]。该方法不仅实现了无创监测,而且定位更加准确,最大限度地避免动物死亡所带来的实验耗损,具有很高的优越性。

4.3 造模周期

关于小鼠 EMs 造模的最佳周期,现阶段国内外的研究结果各不统一,不同的研究者选择的时间也不尽相同。徐建波^[15]通过建立 C57BL/6 小鼠 EMs 模型研究,表明异位灶的重量在第 5 天趋于稳定,大小在第 9 天也达到稳定,故提示第 9 天可能为最佳观察时间。陈琼华等^[11]从异位灶大小、分布及 BALB/C 小鼠的体重方面研究发现第 4 天与第 21 天无明显差异,提示第 4 天便是最佳观察时间。王智超^[13]研究 KM 小鼠造模时间表明在术后第 2 周模型既已建立成功,但异位灶体积在第 4 周处于最大。任旭等^[18]通过研究 SCID 小鼠造模发现模型在术后第 2 周已成功,且第 2 周与第 4 周异位灶体积无明显差异,但于第 6 周出现异位灶体积缩小现象。

综上所述,目前小鼠异位灶模型的最佳造模周期并不统一,研究过程中观察指标只有异位灶体积及重量,不能全面地反应模型的生长情况。由此可见,EMs 造模的最佳周期,以及其时间是否与小鼠种类不同而存在差异性等问题仍然需要进一步深入研究。

5 模型的发展与优化

5.1 EMs 合并症模型的建立

EMs 作为一个复杂的妇科疾病,其机理,症状表现涉及多个方面,主要症状表现为不孕、疼痛;其病变过程还包括炎症,纤维化等多方面的共同作用。现阶段的动物模型是否可以用于某一方面的深入研究,需要我们在在此基础上进一步评价与发展。

EMs 不孕模型:崔阳阳等^[21]采用“腹腔 + 皮下”注射法建立 EMs 小鼠模型并通过生育功能检测,证实了模型小鼠的生殖能力较正常小鼠低下。王汝倩等^[22]采用了供体小鼠模拟经期内膜的方法,以腹腔注射法建立 EMs 小鼠模型后,再以 2:1 的机率与雄鼠合笼,得到不孕小鼠,成功建立 EMs 不孕小鼠模型。

EMs 疼痛模型:陈景伟等^[12]采用自体移植法成功复制小鼠 EMs 模型,于术后连续灌胃补佳乐 12 d 后,腹腔注射缩宫素,通过观察其小鼠的扭体反应建立了 EMs 痛经模型,为 EMs 疼痛的研究提供了理想的动物模型。

EMs 纤维化模型:锁澹萱等^[23]采用腹腔注射法成功复制 EMs 小鼠模型后,用 Masson 染色法分别检测小鼠造模后第 7、14、21 天的异位病灶和在位内膜纤维化程度,发现于造模后第 14 天纤维化面积比率达到最佳。路攀等^[16]用腹腔种植法复制人 EMs 裸鼠模型并观察后,同样于造模后第 14 天发现难以分离的致密粘连,可见 EMs 小鼠模型建立后 14 d 即可作为研究 EMs 纤维化机制的可靠动物模型。

5.2 中医病证结合模型的建立

辨证论治是中医理论体系重要的组成部分,为了更好的从中医传统理论角度认识 EMs 的发病机制及探究中医药治疗 EMs 的作用机理,单纯的 EMs 动物模型已不能满足实验需要,因此,开展中医病证结合 EMs 动物模型的研究势在必行。

气滞血瘀型 EMs 模型:王哲等^[24]在自体移植的造模术后 1 周采用了:(1)肾上腺素皮下注射;(2)食用油灌胃;(3)在夹子上贴附纱布并夹小鼠尾部,每次 5 min;(4)45° 倾斜鼠笼 2 h;(5)束缚大鼠,限制其自由 2 h;(6)冰水浴 5 min;(7)禁食水 1 d;(8)昼夜颠倒 1 d。每天随机选择以上 3 种方法干预并观察两周,成功用药物加情志刺激干预方法建立了气滞血瘀的 EMs 模型,实验动物出现精神活跃,脾气暴躁,易激惹等气滞症状,血清 CA125 值升高,提示造模成功。镜下观察可见异位灶内膜上皮细胞扁平,积层较薄,结构不清的组织病理学改变。

寒凝血瘀型 EMs 模型:孙博等^[25]在自体移植术 1 周后,将其置于 0~1℃ 冰水混合物中浸泡 20 min,连续 2 周成功建立了寒凝血瘀小鼠模型。周世卿等^[26]则采用盐酸肾上腺素皮下注射加冰水浸泡的方法成功建立了寒凝血瘀的裸鼠模型。实验动物出现精神萎靡,反应迟钝,易扎堆等寒邪致病症状,耳唇、爪甲、尾部暗淡,舌质紫暗,舌下脉络增粗等血瘀症状,结合血液流变学和凝血功能指标的变化提示造模成功。镜下观察可见异位灶内膜上皮细胞呈柱状排列,偶有假复层结构,上皮细胞层较薄,间质细胞明显增多,腺体数量增多,腺上皮呈立方排列,且血管丰富。

肾阳虚血瘀型 EMs 模型:贾云波等^[27]先在大鼠笼中放入一定量的冰水,置于 4℃ 冰箱 20 min,每

天 2 次,1 个月后行自体移植术,术后再次重复术前的冷冻行为成功建立了虚寒型 EMs 模型。实验动物出现体温降低,动情周期紊乱,反应迟钝,倦缩懒动,大便溏等虚寒症状,结合脏器指数、激素水平降低的结果提示造模成功。镜下观察可见异位内膜较厚,腺体不明显,管腔消失,炎症细胞增多,细胞排列不整齐^[28]。

以上三个证型目前已有发展,但依然有许多中医理论和问题无法在实验中体现,此外,还有湿热、痰瘀等等中医表现暂不能实现,EMs 的中医病证结合模型仍需进一步研究发展与完善。

5.3 特殊动物模型的建立与应用

5.3.1 基因敲除小鼠 EMs 模型的建立

通过基因敲除技术建立转基因动物模型近年来也逐渐在 EMs 研究过程中备受关注,基因敲除技术是利用一定的生物手段,允许特定的目的基因缺失或失活,对敲除的基因进行有效的控制,从而排除其他因素对实验结果的干扰,使实验结果变得更加可靠和直观^[29]。基因敲除小鼠技术是指通过基因工程的办法使小鼠体内某种基因功能缺失的生物技术^[30]。宫庭钰等^[31]应用雌激素受体 β 基因敲除小鼠结合自体移植法建立了 EMs 模型;Burns 等^[32]分别用 IL-6 基因敲除小鼠和 ER 基因敲除小鼠结合腹腔注射法成功构建了 EMs 模型。应用基因敲除小鼠建立 EMs 模型,有利于了解已知基因在 EMs 形成过程中的作用及与相关因子之间的关系,为明确 EMs 发生发展的影响因素提供科学的实验数据,为临床合理选择有效的治疗药物提供靶向依据。

5.3.2 毒物暴露动物模型的建立及应用

EMs 是一种多因素复杂的疾病,受到多种因素的互相影响与调控,根据近年来相关的流行病学调查和实验依据发现,暴露于具有内分泌干扰作用的环境毒物之下可能在其发病机制中发挥了一定的作用^[33],因此建立可靠的 EMs 毒物暴露动物模型是获得准确研究结果的首要条件。崔照领等^[34]采用灌胃强饲的方法使受孕雌鼠暴露于 TCDD 中并产下子鼠,再采用自体移植法建立子鼠 EMs 模型,成功构建了二恶英暴露的 EMs 小鼠模型;Bruner-Tran 等^[35]采用了宫内 + 哺乳期暴露模式直接暴露雌鼠胎儿及其生殖细胞,成功培育出毒物暴露小鼠并进一步研究了暴露毒素在 EMs 中的潜在机制。越来越多的研究表明,EMs 的多基因遗传易感性与环境因子有关^[36],毒物暴露小鼠模型的建立及应用可以更好地研究环境、内分泌因素与遗传因素在 EMs 病

因学中的相互密切关系,为探索 EMs 的机制与治疗提供了新的思路。

6 总结与展望

EMs 作为一种复杂的妇科疾病一直以来都是研究的焦点,虽然随着动物模型的不断发展与完善,为 EMs 发病机制,治疗等方面的认识提供了很大帮助,但由于该病很多方面的研究依然不甚完善,故而在未来的研究中,动物模型的创新与选择仍是实验的重要且首要部分。小鼠构建的模型因小鼠的各种优点而具有较其他动物的优越性,操作方便,成功率高,已然成为了众多实验的首选。尽管如此,现阶段各种小鼠模型中仍旧存在着不可避免的不足之处,限制了 EMs 的研究进展,故各研究者应该根据其研究目的,综合衡量考虑,充分发挥各种模型的最优点,选择最合适的模型,以便更好的研究中医药治疗 EMs 的作用机理,为中医药治疗 EMs 提供客观依据。

参 考 文 献(References)

- [1] 俞超芹,段华,许泓,等. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1176.
Yu CQ, Duan H, Xu H, et al. Diagnosis and treatment of endometriosis with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. Chin J Integr Tradit Western Med, 2019, 39(10): 1169-1176.
- [2] 官庭钰,关铮. 子宫内膜异位症动物模型及其应用进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2008, 17(1): 36-39.
Gong TY, Guan Z. Advances in animal models of endometriosis[J]. J Int Reprod Health/Famil, 2008, 17(1): 36-39.
- [3] 王国云,袁明,姬苗苗. 子宫内膜异位症发病机制研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(6): 33-39.
Wang GY, Yuan M, Ji MM. Research advances in the pathogenesis of endometriosis[J]. J Shandong Univ (Health Sci), 2019, 57(6): 33-39.
- [4] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 193-196.
Lang JH. The history, current situation and development of understanding endometriosis[J]. Chin J Pract Gynecol Obst, 2020, 36(3): 193-196.
- [5] 朱大秀,张真真,朱利,等. 子宫内膜干/祖细胞在子宫内膜异位症发病中的作用及研究进展[J]. 华西医学, 2020, 35(1): 84-88.
Zhu DX, Zhang ZZ, Zhu L, et al. The role and advances of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of endometriosis[J]. West Chin Med J, 2020, 35(1): 84-88.
- [6] 金济云,夏亲华. 子宫内膜异位症动物模型研究进展[J]. 中国医药导报, 2016, 13(5): 28-31.
Jin JY, Xia QH. Research progress of endometriosis animal models[J]. Chin Med Herald, 2016, 13(5): 28-31.
- [7] 冯雪,黄薇. 子宫内膜异位症动物模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(12): 67-70.
Feng X, Huang W. Research advances in animal models of endometriosis[J]. Chin J Comp Med, 2014, 24(12): 67-70.
- [8] Martins RR, Pereira NM, Silva TM. Liquid-base cytology: a new method for oestral cycle study in Wistar's rats[J]. Acta Cir Bras, 2005, 20(1): 78-81.
- [9] Fowler RE, Edwards RG. Induction of superovulation and pregnancy in mature mice by gonadotrophins[J]. J Endocrinol, 1957, 15(4): 374-384.
- [10] 张薇,沈洪沁,黄启玲,等. 非动情期 SD 大鼠子宫内膜异位症模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(1): 21-24.
Zhang W, Shen HQ, Huang QL, et al. Establish of endometriosis model in SD rats during non-estrus[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2004, 12(1): 21-24.
- [11] 陈琼华,邱娜璇,颜晓红,等. BALB/c 小鼠子宫内膜异位症模型的建立及其形态学的动态观察[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(3): 238-242.
Chen QH, Qiu NX, Yan XH, et al. Establishment of BALB/c endometriosis model and dynamic observation of etopic morphous[J]. Chin J Minim Invasive Surg, 2010, 10(3): 238-242.
- [12] 陈景伟,全瑞晓,范丽洁,等. BALB/c 小鼠子宫内膜异位症痛经模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(1): 83-86.
Chen JW, Tong RX, Fan LJ, et al. Establishment of a mouse model of endometriosis dysmenorrhea[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(1): 83-86.
- [13] 王智超. 子宫内膜异位症影响妊娠的相关因素分析及动物模型的建立[D]. 合肥:安徽医科大学, 2017.
Wang ZC. The analysis of the relevant factors affecting pregnancy in endometriosis and the establishment of animal models[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2017.
- [14] 李冰冰,刘雁峰,和翔宇,等. BALB/c 小鼠子宫内膜异位症模型建立和异位病灶纤维化评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29): 3197-3201.
Li BB, Liu YF, He XY, et al. Establishment of BALB/c mouse endometriosis model and evaluation of endometriotic lesions fibrosis[J]. Modern J Integr Tradit Chin Western Med, 2019, 28(29): 3197-3201.
- [15] 徐建波. 腹腔注射法建立 C57BL/6 小鼠子宫内膜异位症模型[D]. 苏州:苏州大学, 2013.
Xu JB. The establishment of C57BL/6 mouse endometriosis model by intraperitoneal injection [D]. Suzhou: Soochow University, 2013.
- [16] 路攀,米雪,苗劲蔚,等. 人子宫内膜异位症纤维化动物模型的建立[J]. 中国医药导报, 2016, 13(32): 8-11.
Lu P, Mi X, Miao JW, et al. Establishment of a fibrotic nude mouse model of human endometriosis[J]. Chin Med Herald, 2016, 13(32): 8-11.
- [17] 罗碧云,李莉,江玲. 利用 SCID 小鼠建立子宫内膜异位症模型的方法探讨[J]. 实验动物与比较医学, 2018, 38(5): 390-393.

- Luo BY, Li L, Jiang L. Establishment of endometriosis model in SCID mice[J]. Lab Anim Comp Med, 2018, 38(5): 390-393.
- [18] 任旭, 王沂峰, 戴丽冰. 子宫内膜异位症 SCID 小鼠动物模型的构建[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(1): 30-34.
- Ren X, Wang YF, Dai LB. The establishment of SCID mice model on endometriosis[J]. J Kunming Med Univ, 2018, 39(1): 30-34.
- [19] 杨莉, 周忠明. 小鼠子宫内膜异位症模型的建立及组织学观察[J]. 湖北中医学院学报, 2010, 12(5): 16-18.
- Yang L, Zhou ZM. Endometriosis mice model establishment and histological observation[J]. J Hubei Univ Chin Med, 2010, 12(5): 16-18.
- [20] 关琦蕙, 史文静, 周龙书, 等. 人子宫内膜异位症的可视踪裸鼠模型构建[J]. 重庆医学, 2019, 48(7): 1110-1113, 1117.
- Guan QH, Shi WJ, Zhou LS, et al. Establishment of nude mouse model of endometriosis built by tracing human endometrium[J]. Chongqing Med, 2019, 48(7): 1110-1113, 1117.
- [21] 崔阳阳, 孙伟伟, 赵瑞华, 等. 子宫内膜异位症对小鼠生育能力的影响[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(5): 479-483.
- Cui YY, Song WW, Zhao RH, et al. Effects of endometriosis on the reproductive ability of mice[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(5): 479-483.
- [22] 王汝倩, 张洁, 刘璐茜, 等. 用模拟经期内膜组织建立子宫内膜异位症小鼠模型及其生殖能力的研究[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(6): 592-598.
- Wang RQ, Zhang J, Liu LX, et al. Establishment of mouse endometriosis model by injecting simulated menstrual endometrial tissue and its reproductive ability[J]. J Reprod Med, 2017, 26(6): 592-598.
- [23] 锁澍萱, 张真真, 开红英, 等. 子宫内膜异位症纤维化与 M2 型巨噬细胞的关系[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(12): 1928-1932.
- Suo LX, Zhang ZZ, Kai HY, et al. Relationship between fibrosis and M2 macrophages in endometriosis[J]. J Pract Med, 2017, 33(12): 1928-1932.
- [24] 王哲, 王家历, 李明, 等. 气滞血瘀型子宫内膜异位症大鼠模型的复制[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5): 682-684.
- Wang Z, Wang JL, Li M, et al. Replication of endometriosis model of qi stagnation and blood stasis type in rats[J]. Chin J Clin Res, 2016, 29(5): 682-684.
- [25] 孙博, 马遇春, 张天婵, 等. 病证结合制备寒凝血瘀型子宫内膜异位症大鼠模型[J]. 中医药导报, 2016, 22(18): 17-22.
- Song B, Ma YC, Zhang TC, et al. Establishment of the endometriosis rat model with blood stasis due to cold accumulation by combination of disease and syndrome[J]. Chin Med Herald, 2016, 22(18): 17-22.
- [26] 周世卿, 张婷婷, 李甜甜, 等. 寒凝血瘀证裸小鼠模型的建立及评价[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 415-417.
- Zhou SQ, Zhang TT, Li TT, et al. Establishment and evaluation of nude mouse model of blood stasis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(2): 415-417.
- [27] 贾云波, 杜惠兰, 姚颖玉. 肾阳虚血瘀证子宫内膜异位症大鼠造模方法的建立与评价[J]. 河北中医药学报, 2017, 32(3): 9-12, 18.
- Jia YB, Du HL, Yao YY. Endometriosis of kidney yang deficiency and blood stasis syndrome [J]. J Hebei TCM Pharmacol, 2017, 32(3): 9-12, 18.
- [28] 贾云波, 杜惠兰, 高星, 等. 补肾温阳化瘀方对子宫内膜异位症肾阳虚血瘀证模型大鼠 HIF-1 α 、PHD2、VHL 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(10): 1210-1217.
- Jia YB, Du HL, Gao X, et al. Effects of Wenyang Huayu Recipe on expressions of HIF-1 α , PHD2, and VHL in endometriosis rats with Shen Yang Deficiency Blood Stasis Syndrome[J]. Chin J Integr Tradit Western Med, 2015, 35(10): 1210-1217.
- [29] 黄小荣, 黄衍恒, 叶霖, 等. 巨噬细胞条件性 Atg5 基因敲除小鼠的构建及鉴定[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 770-775.
- Huang XR, Huang YH, Ye L, et al. Construction and identification of macrophage-conditional Atg5-knockout mice[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 770-775.
- [30] 王超玄, 孙航. 基因敲除小鼠技术的研究进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(5): 784-794.
- Wang CX, Song H. Progress in gene knockout mice[J]. Chin J Biotechnol, 2019, 35(5): 784-794.
- [31] 宫庭钰, 关铮, 张卓梅, 等. 雌激素受体 β 基因敲除小鼠子宫内膜异位症模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(2): 148-149, 159.
- Gong TY, Guan Z, Zhang ZM, et al. Establishment and histological observation of an ER- β knockout mouse model of endometriosis[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2008, 16(2): 148-149, 159.
- [32] Burns KA, Thomas SY, Hamilton KJ, et al. Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor alpha and IL6 cross-talk[J]. Endocrinology, 2018, 159(1): 103-118.
- [33] Huang PC, Li WF, Liao PC, et al. Risk for estrogen-dependent diseases in relation to phthalate exposure and polymorphisms of CYP17A1 and estrogen receptor genes[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2014, 21(24): 13964-13973.
- [34] 崔照领, 黄向华, 宫心鹏. 二恶英暴露对子宫内膜异位症模型形成的影响[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(10): 1162-1165.
- Cui ZL, Huang XH, Gong XP. Influence of dioxin exposure on formation of endometriosis model[J]. J Hebei Med Univ, 2015, 36(10): 1162-1165.
- [35] Bruner-Tran KL, Duleba AJ, Taylor HS, et al. Developmental toxicant exposure is associated with transgenerational adenomyosis in a murine model[J]. Biol Reprod, 2016, 95(4): 73.
- [36] Bruner-Tran KL, Yeaman GR, Crispens MA, et al. Dioxin may promote inflammation-related development of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2008, 89(5): 1287-1298.